

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA



TRABALHO FINAL DE MESTRADO

-

**“SEQUELAS NO DESENVOLVIMENTO DA POPULAÇÃO
PEDIÁTRICA SUBMETIDA A OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA
EXTRACORPORAL DURANTE O PERÍODO NEONATAL”**

Orientador: Dr. Francisco Abecasis

Aluno: Maria Inês Figueiredo Pereira Alexandre, nº12748

CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA

2015-2016

RESUMO

Introdução: O ECMO (oxigenação por membrana extracorporeal) é uma técnica utilizada para substituir a função dos pulmões e/ou coração. O objetivo deste trabalho foi determinar a taxa, tipo e extensão das sequelas no desenvolvimento das crianças submetidas a suporte por ECMO, durante o período neonatal, na unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIPed) do Hospital de Santa Maria.

Métodos: Foi feita uma análise retrospectiva de um grupo de crianças submetidas a suporte de ECMO no período neonatal entre dezembro de 2011 e fevereiro de 2015, na UCIPed do Hospital de Santa Maria. Cada participante foi avaliado em consulta, na qual foi aplicada uma escala de desenvolvimento (*Growing Skills II*).

Resultados: As competências relativas à cognição e autonomia apresentaram o maior número de alterações. A visão, locomoção e interação social foram os parâmetros com melhores resultados. Das dez crianças incluídas no estudo, sete tiveram uma avaliação “normal”, duas revelaram “incapacidade” e apenas uma apresentou “incapacidade grave”.

Conclusões: O suporte com ECMO está associado a algum risco de mortalidade e morbidade. No entanto, a maioria das crianças submetidas ao suporte com ECMO no período neonatal tem um desenvolvimento “normal”.

ABSTRACT

Introduction: The ECMO (oxygenation by extracorporeal membrane), is a lifesaving technique that is used to replace pulmonary and/or cardiac function. The aim of this work was to determine the rate, type and extension of the sequelae in the development of the children submitted to support by ECMO during the neonatal period, in the paediatric intensive care unit (UCIPed) of the Santa Maria Hospital.

Methods: A retrospective analysis was made on a group of children submitted to support by ECMO in the neonatal period between December of 2011 and February of 2015, at the UCIPed of the Santa Maria Hospital. Each participant was evaluated in a visit, in which a development scale (*Growing Skills II*) was applied.

Results: The abilities regarding cognition and autonomy presented the highest number of alterations. Eyesight, locomotion and social interaction were the parameters with the best outcome in terms of results. Of the ten children that were studied, seven had a normal evaluation, two revealed impairment and only one presented severe impairment.

Conclusions: Support by ECMO is associated with some risk of mortality and morbidity. However, the majority of the children submitted to ECMO in the neonatal period have a normal development.

INTRODUÇÃO

O ECMO (oxigenação por membrana extracorporeal), também denominado de suporte de vida extracorporeal (ECLS, do inglês *extracorporeal life support*), é uma técnica que utiliza um circuito no exterior do corpo do indivíduo, de modo a apoiar ou substituir a função cardíaca e/ou pulmonar em situações de falência cardiorrespiratória. Este instrumento terapêutico pode ter indicação no recém-nascido com falência respiratória ou cardíaca aguda, refratária à terapêutica médica convencional.

Os objetivos do ECMO são melhorar o aporte de O₂ aos tecidos, remover CO₂ do sangue venoso, suportar o metabolismo aeróbio e minimizar a lesão pulmonar. A membrana semipermeável (oxigenador) do circuito extracorporeal permite a remoção de CO₂ e a adição de O₂, retornando o sangue oxigenado à circulação do doente através de uma veia (ECMO veno-venoso) ou através de uma artéria (ECMO veno-arterial).

A primeira utilização desta técnica em pediatria data de 1972, tendo sido utilizada no contexto de síndrome de aspiração meconial. Desde então, milhares de recém-nascidos têm beneficiado da mesma em todo o mundo. Em Portugal, a utilização do ECMO teve início no ano de 2010, nos hospitais de São João e Santa Maria e conta já com vários casos de sucesso¹.

O ECMO é considerado uma técnica de suporte de vida, em diversas situações. No entanto, este procedimento não é isento de riscos. O registo da ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) contabiliza cerca de 50 complicações possíveis², algumas relacionadas diretamente com o circuito, como a embolia gasosa ou a formação de coágulos, e outras relacionadas diretamente com o doente, como as hemorragias, nomeadamente a hemorragia do sistema nervoso central². Além disso, nem todos os casos são de sucesso, registando-se taxas de mortalidade que variam entre 30 e 60%, dependendo de múltiplos fatores^{3,4}.

De acordo com registos recentes do ELSO, aproximadamente 20% de todos os doentes submetidos a ECMO tem alguma forma de complicação neurológica e estudos de imagem demonstram alterações em 30-50% dos casos^{2,5}. Uma outra preocupação

crescente com esta técnica tem sido o seu impacto no neurodesenvolvimento dos doentes sobreviventes^{5,6}.

Vários fatores poderão estar na origem de alterações neurológicas e do neurodesenvolvimento em doentes submetidos a ECMO. Quer fatores pré-ECMO, quer fatores relacionados com o ECMO, quer ambos, podem estar na origem destas alterações⁵⁻¹³. Em primeiro lugar, todos os candidatos a ECMO sofreram hipoxémia e acidose e muitos têm evidência de choque, podendo ter lesão cerebral previamente ao início de ECMO. Além disso, todos os doentes têm de ser submetidos a anticoagulação durante esta técnica, o que aumenta o risco de hemorragia intracraniana^{5,14}. A hipotensão antes e durante o ECMO pode mesmo resultar em isquémia cerebral. Liem e colaboradores demonstraram ainda, utilizando espectroscopia próxima do infravermelho (NIRS), que durante o ECMO é perdida a autoregulação cerebral, podendo haver um aumento nocivo do fluxo cerebral, com possível rutura arteriolar¹⁴. A perda de autoregulação cerebral é potenciada se o doente esteve muito tempo em hipóxia antes do suporte ECMO. Por outro lado, o sistema pode formar microtrombos que, ao libertarem-se, podem provocar lesão vascular intracraniana. Alguns estudos sugerem que componentes do circuito do ECMO poderão libertar ésteres de ftalato (*phthalate esters*), um agente com potencial toxicidade cerebral^{15,16}.

Entende-se, portanto, como crucial, avaliar a morbilidade nas crianças tratadas com sucesso por ECMO durante o período neonatal, sobretudo no que diz respeito às sequelas nas várias vertentes do desenvolvimento. Este estudo tem sido efetuado em diversas unidades hospitalares^{3,13,17}, tendo sido demonstrada a importância de uma avaliação com aplicação de escalas do neurodesenvolvimento precocemente a estes doentes³.

Na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed) do Hospital de Santa Maria (HSM), nunca antes foi feita uma avaliação descritiva relativa às sequelas das crianças sujeitas ao ECMO. O objetivo deste estudo é, assim, determinar a taxa, tipo e extensão das sequelas no neurodesenvolvimento das crianças submetidas a suporte ECMO durante o período neonatal, entre os anos de 2011 e 2015 na UCIPed do HSM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo correspondeu a uma análise retrospectiva de um grupo de crianças submetidas a suporte de ECMO no período neonatal entre dezembro de 2011 e fevereiro de 2015, na UCIPed do Hospital de Santa Maria.

Foram incluídas no estudo todas as crianças que foram submetidas a suporte de ECMO durante as duas primeiras semanas de vida, no mínimo 12 meses antes do início do presente trabalho. Dos 17 doentes submetidos a ECMO durante o período definido, dois (11,8%) faleceram durante o período de ECMO e quatro (23,5%) faleceram após esse período, quer durante o internamento na UCIPed, quer após a alta ou transferência para outros serviços. Assim, no total, 11 crianças sobreviveram (64,7%). Uma criança foi excluída do estudo por mudança de residência, não tendo sido possível o contacto com os pais da mesma.

O levantamento dos dados referentes a estes doentes foi feito através da consulta da base de dados *online* do ELSO.

Avaliação do desenvolvimento

De modo a avaliar as sequelas no desenvolvimento, foi agendada por telefone uma consulta com os pais das crianças envolvidas no estudo, de acordo com as suas disponibilidades. Em cada consulta estiveram presentes a criança e pelo menos um cuidador, o investigador principal, um médico pediatra da UCIPed e, sempre que possível, uma educadora especializada em avaliação do desenvolvimento infantil.

Durante a consulta foi aplicado o instrumento de avaliação *Growing Skills II* (adaptada a português de Portugal), o qual permite avaliar crianças dos 0 aos 60 meses. Através das pontuações obtidas nas diferentes competências do desenvolvimento avaliadas, foi possível determinar o nível de desenvolvimento da criança em oito áreas de competência: locomoção, manipulação, visão, audição e linguagem, fala e linguagem, interação social, autonomia e cognição, tendo sido excluídos os dados relativos à postura passiva e ativa, por não se aplicarem à faixa etária das crianças envolvidas.

De modo a avaliar os resultados obtidos para cada parâmetro, foram calculados os seus quocientes de desenvolvimento (quociente DQ) específicos, bem como o quociente de desenvolvimento final de cada criança. Este quociente tem sido utilizado de modo a ultrapassar algumas lacunas relativas à interpretação dos resultados do *Growing Skills II*, conferindo uma maior validade a este teste^{18,19}.

Os quocientes DQ específicos de cada parâmetro foram calculados dividindo a pontuação adquirida pela pontuação média do intervalo de idade a que a criança pertencia na altura do estudo, para cada parâmetro¹⁸. De igual forma, o DQ *score* final foi calculado dividindo o total da soma de pontos adquiridos pela soma da média de pontos do intervalo de idade da criança em questão.

Com base em trabalhos semelhantes publicados, considerou-se que as crianças com quociente DQ total inferior a 50% apresentavam uma “incapacidade grave”, enquanto que aquelas com quociente DQ entre 50 e 69% apresentavam “incapacidade”¹⁹. Ainda, as crianças com quociente DQ total superior a 70% foram classificadas como tendo um desenvolvimento “normal”.

RESULTADOS

Das dez crianças incluídas no estudo, seis eram do sexo feminino (60%) e quatro do sexo masculino (40%). A idade gestacional dos doentes variou entre 37 e 40 semanas.

Todos os doentes receberam suporte com ECMO veno-arterial. A idade de início de suporte com ECMO variou entre os zero e 13 dias de vida, com uma mediana de um dia. A duração de ECMO variou entre dois e 30 dias, com uma média de 14,9 dias e mediana de 14,5 dias (tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos

	N=10
Sexo M (%)	4 (40%)
Idade gestacional (semanas)	
Média	38,5 ($\pm 1,1$)
Mediana	38,5
Idade de início ECMO (dias)	
Mediana	1
Duração ECMO (dias)	
Média	14,9 ($\pm 9,0$)
Mediana	14,5

Os diagnósticos primários mais frequentes foram hérnia diafragmática congénita e aspiração de mecónio (tabela 2).

Tabela 2– Diagnósticos primários à entrada em suporte ECMO

	N=10
Hérnia diafragmática congénita	5
Aspiração de mecónio	3
Hipertensão pulmonar primária	1
Sequência de Potter	1

Relativamente às intercorrências durante o ECMO, nove das dez crianças tiveram algum tipo de intercorrência médica ou relacionada com o funcionamento do sistema ECMO (tabela 3).

Tabela 3– Intercorrências durante o suporte ECMO

Intercorrências	(N=10)
Sim	9
Nº de doentes com intercorrências médicas	2
Nº de doentes com complicações do sistema	2
Nº de doentes com complicações médicas e do sistema	5
Não	1

As complicações mais frequentes foram as complicações hemorrágicas, tendo sido registados oito episódios de hemorragia, sendo que alguns doentes tiveram mais do que uma complicação hemorrágica. As complicações infecciosas e as relativas a problemas com cânulas e coágulos no sistema foram também bastante frequentes, registando-se cinco episódios de cada uma delas (tabela 4).

Tabela 4- Tipo de intercorrências e sua frequência em número absoluto

Intercorrências	
Médicas	
Hemorragia	8
Local Canulação	2
Ferida Cirúrgica	4
Gastrointestinal	2
Convulsões	1
Hiperbilirrubinémia	1
Infecção	5
Insuficiência Renal	2
Enfarte cerebral	1
CID	1
Sistema	
Problemas com Cânulas	5
Coágulos no Sistema	5
Falência do Sistema	1
Rutura do Tubo	1
Mau Funcionamento Aquecedor	1

Avaliação do desenvolvimento

As idades dos participantes, aquando da consulta para avaliação do desenvolvimento, variaram entre os 12 e os 41 meses, com uma média de 24,6 meses ($\pm 10,3$) e uma mediana de 23,5 meses.

Os resultados relativos a cada parâmetro do desenvolvimento são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Quocientes DQ para cada parâmetro individual, bem como para a pontuação final.

	Média (\pmDP)	Mediana (Mínimo-máximo)
Locomoção	85,9 \pm 34,1	87,5 (18-129)
Manipulação	80,5 \pm 24,9	82,5 (38-118)
Visão	86,9 \pm 17,7	89,0 (50-113)
Audição e linguagem	82,7 \pm 20,3	85,5 (56-114)
Fala e linguagem	83,3 \pm 20,1	90,5 (56-109)
Interação social	95,7 \pm 25,6	100 (58-140)
Autonomia	77,7 \pm 40,1	83 (11-133)
Cognição	64,3 \pm 26,3	64 (20-96)
DQ Final	82,4\pm26,3%	94 (43-108)

As competências relativas à cognição e autonomia apresentaram o maior número de alterações, sendo que cinco crianças revelaram um quociente DQ inferior a 70% para cada um dos parâmetros, individualmente. Por outro lado, as aptidões concernentes à visão, locomoção e interação social, apresentaram um menor número de crianças com quociente DQ inferiores ao valor de referência.

O parâmetro individual com um quociente de desenvolvimento DQ médio mais baixo foi a cognição, com uma variação de quociente DQ entre 20 e 96%, um DQ médio de 64,3 ($\pm 26,3\%$) e uma mediana de 64%.

A interação social foi o parâmetro com melhores resultados, apresentando um DQ médio de 95,7 ($\pm 25,6\%$), uma variação entre 58 e 140 % e uma mediana de 100%.

Em relação à avaliação global (quociente DQ final), o DQ variou entre 43 e 108%, com um quociente DQ médio de 82,4 ($\pm 26,3\%$) e uma mediana de 94%.

Das dez crianças incluídas no estudo, sete tiveram um DQ > 70% (“normal”), duas revelaram um DQ final entre 50 e 70% (“incapacidade”) e uma teve um DQ final inferior a 50% (“incapacidade grave”).

DISCUSSÃO

No nosso estudo, destaca-se como ponto positivo a taxa de sobrevivência dos doentes submetidos ao ECMO. A mortalidade durante o período de ECMO foi de 11,8%, representando uma sobrevivência ao ECMO de 88,2%. A taxa de sobrevivência após transferência para outros serviços ou alta (64,7%) foi superior à apresentada por alguns estudos^{3,4}, mas semelhante à sobrevivência média mundial registada na base de dados da ELSO para o mesmo período, a qual foi de 66% em 2011, 70% em 2012, 67% em 2013, 70% em 2014 e 63% em 2015².

O estudo contou com crianças de ambos os sexos, com um ligeiro predomínio do sexo feminino (60%). Todas as crianças apresentavam uma idade gestacional superior a 37 semanas.

Sendo a mediana das idades de início do suporte ECMO um dia, depreende-se que a maioria das crianças necessitou desta técnica pouco tempo após o parto, pela gravidade da patologia subjacente à nascença.

O diagnóstico mais comum para a realização de ECMO foi o de hérnia diafragmática congénita (HDC). As crianças com HDC representam um desafio significativo. Apesar do diagnóstico ecográfico precoce e possibilidade de planeamento do parto num centro obstétrico de elevado risco, a mortalidade pode variar entre 33 e 60%²¹.

Nos últimos anos, a utilização de ECMO antes e/ou após a reparação cirúrgica, tem sido utilizado como método para melhorar a oxigenação e reduzir a hipertensão pulmonar secundária a esta patologia. A hérnia diafragmática congénita implica habitualmente uma duração de ECMO superior às outras patologias e caracteriza-se por múltiplas complicações durante o curso do ECMO. Uma dificuldade acrescida em muitos destes doentes é a necessidade de cirurgia em ECMO¹.

Relativamente às intercorrências durante o ECMO, as complicações hemorrágicas foram as mais registadas. Mas, por outro lado, são também muito frequentes as complicações relacionadas com coágulos no sistema. Isto reflete o equilíbrio delicado, e, muitas vezes, difícil de conseguir, entre a anticoagulação necessária e a trombofilia inerente a um sistema de circulação extra-corporal.

Apesar dos múltiplos fatores de risco que estas crianças têm para apresentar alterações do desenvolvimento, sete dos dez participantes foram classificados como tendo desenvolvimento “normal”, dois apresentaram “incapacidade” e apenas um apresentou “incapacidade grave”. Estes resultados são concordantes com os publicados por Chrysostomou, C. *et al.*³, num estudo sobre o neurodesenvolvimento em crianças submetidas a ECMO no período neonatal, bem como com aqueles apresentados por Khambekar, K. *et al.*¹⁹, os quais revelam que a maioria das crianças sobreviventes ao suporte ECMO apresentam um desenvolvimento “normal” ou com alterações ligeiras.

A única criança que revelou “incapacidade grave”, foi simultaneamente a criança com maior tempo de duração de ECMO (30 dias), tendo apresentado várias complicações durante a conexão ao sistema ECMO, nomeadamente dois episódios hemorrágicos e

enfarte cerebral por AVC isquémico. À data da avaliação, aos 17 meses de idade, a criança mantinha necessidade de oxigenoterapia. Este caso em particular mostra o quão difícil é manejar um doente em ECMO e manter em harmonia as variáveis pró e anti-coagulantes, sobretudo durante um período tão extenso. Este difícil equilíbrio homeostático e suas complicações, juntamente com o período longo de duração de ECMO, durante o qual se julga haver perda da autoregulação cerebral, poderão ter contribuído para a fraca pontuação desta criança na escala de desenvolvimento aplicada.

O parâmetro do desenvolvimento com um quociente de desenvolvimento (DQ) médio mais baixo foi a cognição, com um DQ médio de 64,3 ($\pm 26,3\%$) e uma mediana de 64%. Estes resultados vão ao encontro daqueles apresentados no estudo realizado por Khambekar, K. *et al.*¹⁹, o qual utiliza de igual forma a escala *Growing Skills II* com a pontuação com o quociente DQ. Neste estudo, a cognição foi igualmente o parâmetro individual com uma pontuação mais baixa, com um quociente DQ para a cognição de 92. No entanto, o DQ médio para a cognição, no nosso estudo, foi bastante inferior (64,3).

A fraca pontuação média no parâmetro da cognição, poderá ter várias justificações. Por um lado, deve ser lembrado que a avaliação destas crianças foi realizada em ambiente hospitalar, numa sala fornecida para o devido efeito. É recomendável que a avaliação do desenvolvimento seja realizada, sempre que possível, num ambiente conhecido da criança, pois dessa forma ela sentir-se-á mais à vontade e confiante para participar nas tarefas que lhe são pedidas. O facto de as consultas terem sido realizadas num local estranho à criança e com pessoas desconhecidas, pode ter contribuído para a sua dificuldade em cooperar em determinadas tarefas exigentes cognitivamente.

Por outro lado, estes resultados têm por base uma avaliação única de cada participante, a qual poderá não ser representativa do desempenho habitual da criança. Por fim, deve ser tido em conta que grande parte destas crianças não tem um quotidiano análogo ao de uma criança saudável. A sua socialização com outras crianças é, por vezes, limitada pelo facto de algumas delas terem maior risco de infeção, realizarem oxigenoterapia ou serem alimentadas por sonda. Estes dois últimos fatores constituem mesmo causas de não-aceitação em creches. Desta forma, estas crianças são muitas vezes privadas de

fontes estimulação e socialização, o que pode contribuir para uma aquisição de determinadas tarefas mais tardiamente.

As diferenças na metodologia de avaliação do desenvolvimento podem explicar algumas divergências relativamente a outros trabalhos publicados, nomeadamente no que diz respeito à escala de desenvolvimento utilizada²⁰. O *Growing Skills II* é uma ferramenta de rastreio desenhada para detetar "normalidade" e "anormalidade", tendo uma sensibilidade baixa para detetar alterações subtis¹⁸.

As limitações deste trabalho derivam essencialmente do facto de este ser um estudo com uma amostra de reduzida dimensão, o que limita a possibilidade de generalização dos resultados obtidos. Ainda assim, esta amostra representa a quase totalidade de doentes submetidos ao ECMO no período neonatal, em Portugal. Importa ainda salientar que os dados relativos ao desenvolvimento incluídos neste estudo são apenas referentes a uma avaliação isolada, o que dificulta a correta caracterização do tipo, extensão e evolução das alterações encontradas.

Não deve ser olvidado o contexto holístico inerente a cada um dos participantes do estudo, sobretudo tratando-se de crianças com patologia grave previamente à realização de ECMO, com longos períodos de internamento e, muitas vezes, com necessidade de suporte de oxigenação e alimentação por sonda aquando da alta. Todos estes fatores devem ser tidos em conta como ponto de partida para a análise dos resultados obtidos.

Saliente-se ainda que é difícil determinar se os resultados relativos ao desenvolvimento estão mais associados à doença de base ou à utilização de ECMO. Provavelmente, o conjunto da complexidade da patologia pré-ECMO e do percurso percorrido antes do ECMO, juntamente com as complicações e duração deste suporte, podem estar associadas às alterações no neurodesenvolvimento destes doentes.

CONCLUSÕES

Apesar do ECMO ser uma intervenção que salva vidas, está associada a um risco significativo de mortalidade e morbilidade. No entanto, a maioria das crianças submetidas a ECMO no período neonatal tem um desenvolvimento normal.

É difícil prever quais as crianças que se vão desenvolver dentro da normalidade e quais as que vão apresentar limitações no desenvolvimento, pelo que deverá ser proposto que estas crianças tenham um seguimento precoce e regular em consulta de desenvolvimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Marques, R., Pereira, S., Abecasis, F., Valente, S., Neves, JP., Abecasis, M., *et al.* Uso de oxigenação extra corporal (ECMO) em recém-nascidos com HDC – dois casos de sucesso.(2013). *Acta Pediatr Port* 44 (4): 172–175.
2. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report: International Summary. Acedido a 4 de fevereiro de 2016 em <http://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
3. Chrysostomou, C., Maul, T., Morell, V., Callahan, P.; Nguyen, K., Lichtenstein, S. *et al.* (2013) Neurodevelopmental Outcomes after Pediatric Cardiac ECMO Support. *Frontiers in Pediatrics* 47.
4. Chrysostomou, C., O. Morell, V.; Kuch, B., O'Malley, E., Munoz, R., and Wearden, P. (2012) . Short and intermediate-term survival after extracorporeal membrane oxygenation in children with cardiac disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146 (2)317:325.
5. Bulas, Glass. (2005) Neonatal ECMO: neuroimaging and neurodevelopmental outcome. *SeminPerinatol* 29(1):58-65.
6. Ibrahim, D. and Blume J. (2000). Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *AnnThoracSurg* 69(1):186-92.
7. Bulas, DI., Taylor GA., O'Donnell Short, BL., Fitz, CR., and Vezina, G. (1996). Intracranial abnormalities in infants treated with extracorporeal membrane oxygenation: update on sonographic and CT findings. *Am J Neuroradiol* 17:287-294.
8. Glass, P., Bulas, DI., Wagner, AE., Rajasingham, SR., Civitello, LA., Papero, PH., *et al.* (1997). Severity of brain injury following neonatal extracorporeal membrane oxygenation and outcome at age 5 years *Dev Med Child Neurol* 39: 441-448.
9. Graziani, LJ.; Gringlas, M., and Baumgart, S. (1997). Cerebrovascular complications and neurodevelopmental sequelae of neonatal ECMO. *Clin. Perinatol* 24: 655-675.
10. Vaucher, YE., Dudell, GG., Bejar, R., and Gist, K. (1996). Predictors of early childhood outcome in candidates for extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 128:109-117.
11. Glass, P., Miller, M., and Short, BL. (1989). Morbidity for survivors of extracorporeal membrane oxygenation: neurodevelopmental outcome at 1 year of age 83:72-78.
12. Schumacher, RE., Palmer, TW., Roloff, DW., LaClaire, PA., and Bartlett, RH. (1991). Follow-up of infants treated with extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure. *Pediatrics* 87: 451-457.
13. Hofkosh, D., Thompson, AE., Nozza, RJ., Kemp, SS., Bowen, A., and Feldman, HM. (1991). Ten years of extracorporeal membrane oxygenation: neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 87: 549-555.
14. Short, BL. (2005). The effect of extracorporeal life support on the brain: a focus on ECMO. *SeminPerinatol* 29(1):45–50.
15. Karle, VA., Short, BL., Martin, GR., Bulas, DI., Getson, PR., Luban, NL. *et al.* (1997). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) exposes infants to the plasticizer Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Critical Care Medicine* 25:696-703.
16. Shneider, B., Schena, J., Truog, R., Jacobson, M., and Kevy, S. (1989). Exposure to Di(2-ethyl-hexyl) phthalate in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *N Engl J Med* 78:699.
17. Kornhauser, MS., Baumgart, S., Desai, SA., Stanley, CW., Culhane, J., Cullen, JA. *et al.* (1998). Adverse neurodevelopmental outcome after extracorporeal membrane oxygenation among neonates with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics* 132(2): 307-11.
18. Williams, M., Hutchings, J., Bywater, T., Daley, D., and Whitaker, C. (2013). Schedule of Growing Skills II: Pilot Study of an Alternative Scoring Method. *Scientific research* 143-152.
19. Khambekar, J., Nichani, S., Luyt, D., Peek, G., Firmin, R., Field, D., and Pandya, H. (2006) Developmental outcome in newborn infants treated for acute respiratory failure with extracorporeal membrane oxygenation: present experience. *BMJ Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91(1): F21–F25.
20. Lequier, L., Joffe, A., Robertson, C., Dinu, I., Wongswadiwat, Y., Anton, N. *et al.* (2008). Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136: 976-83.
21. West, KW., Bengston, K., Rescorla, FJ., Engle, WA., and Grosfeld, JL. (1992). Delayed surgical repair and ECMO improves survival in congenital diaphragmatic hernia. *Annals of Surgery* 216(4):454-462.